

Marine Naturstoffe – Innovationstreibsatz oder Lückenbüßer –?

Winterfeldt, Ekkehard

Veröffentlicht in:
Jahrbuch 2004 der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.101-105



J. Cramer Verlag, Braunschweig

Marine Naturstoffe – Innovationstreibsatz oder Lückenbüßer –?*

EKKEHARD WINTERFELDT

Organische Chemie, Universität Hannover
Sieversdamm 34, D-30916 Isernhagen

In Anbetracht der Tatsache, dass terrestrische Naturstoffe bereits seit 3.500 Jahren gezielt als Wirkstoffe Anwendung finden, ist die Frage naheliegend, ob marine Naturstoffe, die erst seit etwa 50 Jahren weltweit systematisch isoliert und getestet werden, überhaupt noch innovative Strukturen mit aufregender Wirkung hervorbringen können.

Zwei sehr populäre Veteranen aus dem terrestrischen Bereich sind Opium und Digitalis, die überdies beide hervorragende Beispiele für die Janusköpfigkeit biologisch aktiver Naturstoffe sind.

So finden sich Weizenähren und Mohnkapseln auf der berühmten Demetersäule in Athen, denn nach der Legende irrte die Demeter auf der Suche nach ihrer Tochter, die von Hades entführt worden war, verzweifelt umher, bis sie bei Mekone auf Mohnfelder stieß und durch das Opium in einen „schmerzvergessenden“ Schlaf fiel.

Dieses besondere Privileg der Befreiung vom Schmerz gewährte man auch Sokrates, bei dessen Tötung Opium in den Schierlingsbecher gemischt wurde, um einen schmerzfreien Tod sicherzustellen.

Aber wir haben auch den Bericht über den Apotheker Thrasias, der alle seine Kollegen zum Festmahl einlud, bei dem die Speisen jedoch so üppig mit Opium versetzt waren, dass keiner seiner Gäste überlebte und somit die gesamte Konkurrenz dahingerafft wurde.

Noch schmaler ist der Grat zwischen herzstimulierender und lethaler Dosis bei den bereits 1.500 v. Chr. von ägyptischen Ärzten angewendeten Herzglykosiden aus Digitalis.

Noch im 17. und 18. Jahrhundert kam es wegen Dosierungsschwierigkeiten immer wieder zu Todesfällen, und viele halten die Zeilen in Goethes „Faust“:

* Kurzfassung eines Vortrags gehalten am 12.03.04 in der Klasse Klasse für Mathematik und Naturwissenschaften der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft.

„Hier war die Arznei, die Patienten starben, und niemand fragte, wer genas“, für einen Hinweis auf diese Misere.

Bei dieser Jahrtausende währenden Nutzung und Erfahrung sind möglicherweise die Erwartungen für die sehr „jungen“ marinen Naturstoffe nicht sehr hoch, aber an Hand von nur zwei durchaus naheliegenden meerestypischen Aspekten wird gezeigt werden, dass überhaupt kein Anlass zur Skepsis besteht, sondern dass vielmehr bei den marinen Substanzen mit hohem und stimulierendem Erkenntnisgewinn gerechnet werden kann.

Zum Ersten: Stoffe, die Ihre Wirkung im Meer, also in Wasser entfalten sollen, müssen gute Wasserlöslichkeit haben – eine Eigenschaft, auf die in der Pharmaforschung häufig viel Mühe gewendet werden muss.

Zum Zweiten; Soll bei einer marinen Verteidigungschemie der Gegner abgeschreckt oder getötet werden, dann muss, wegen der im Wasser rasch voranschreitenden Verdünnung, hohe Wirkungsintensität angestrebt werden, wiederum eine im Pharmabereich dringend nachgefragte Eigenschaft.

Für einen möglichst ökonomischen Einsatz der chemischen Waffen wäre es zusätzlich sinnvoll, die Verteidigungssubstanzen erst im Fall eines akuten Angriffs durch einen biologischen oder chemischen „Schalter“ freizusetzen.

Für beide Strategien fanden wir kürzlich bei zwei in Hannover studierten marinen Naturstoffen, für die es im terrestrischen Bereich kein Pendant gibt, elegante Problemlösungen. So zeichnen sich die Verbindungen vom Typ des Cephalostatins^[1] (Bild I) zum einen durch eine sehr hohe tumorinhibierende Aktivität aus, die jene der besten terrestrischen Substanzen um mehr als eine Zehnerpotenz übertrifft, und sie zeigen zum anderen eine unerwartet hohe Löslichkeit.

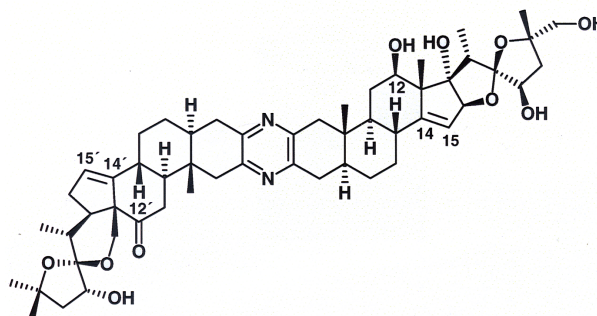
Bei einer polycyclischen Verbindung mit 13 aneinander geknüpften Ringen würde man dieses Verhalten prima facie nicht erwarten. Die Natur bedient sich hier jedoch des sehr eleganten Tricks, eine chirale Krümmung zu generieren.

Der Einbau der in dieser Verbindungsklasse äußerst seltenen Doppelbindung im 5-Ring (s. 14/15, in Bild I) verleiht dem Molekül eine chirale Wölbung, und die lockere Packung solcher Verbindungen im Kristallgitter garantiert dann hohe Löslichkeit.^[2]

Diese Strategie war vor der Entdeckung der Cephalostatine weder in der Wirkstoffchemie noch anderswo gezielt eingesetzt worden. Hebt man die chirale Krümmung durch Hydrierung der Doppelbindungen auf, so gelangt man erwartungsgemäß zu nahezu unlöslichen Substanzen.^[3]

Ein schönes Beispiel für sehr ökonomisch gesteuerte Freisetzung von Verteidigungssubstanzen fanden wir in den Naturstoffen vom Typ des Agelorins

Cephalostatin 1



charakteristische Strukturelemente

- zentraler Pyrazinring
- $\Delta^{14,15}$ - $\Delta^{14'},15'$ -Doppelbindungen
- 12, 12'-Funktionalisierung
- hydroxylierte Spiroketaltermini
- Unsymmetrie

Bild I

bzw. Fistularins, die aus dem Schwamm *Agelas Oroides* isoliert werden konnten (s. Bild II)^[4]

Für alle Verbindungen dieser Struktur ist das zweifache Auftreten von Spiro-Cyclohexenonen an den Molekültermini ausgesprochen charakteristisch.

Der naheliegenden Idee, dass es sich dabei dann wohl um die entscheidende pharmakophore Gruppe handeln müsse, steht jedoch die Beobachtung entgegen, dass alle nach diesem Vorbild von uns synthetisierten Spiroverbindungen nur sehr enttäuschende biologische Aktivität zeigten.

Eine Erklärung deutete sich an, als P. Proksch und seine Kollegen vom Institut für Pharmazeutische Biologie in Düsseldorf erkannten, dass die in Frage stehen-

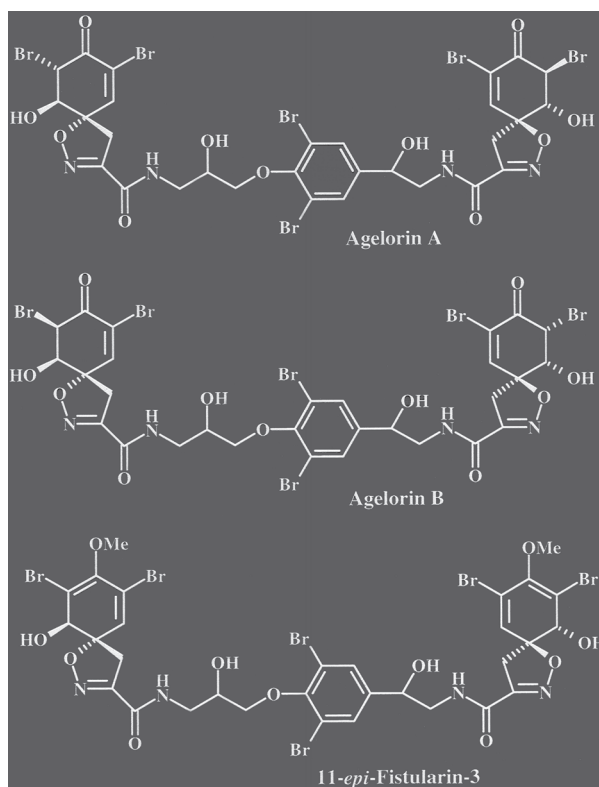


Bild II

den Naturstoffe als Startstufe eines enzymatisch gesteuerten Verteidigungsmechanismus des Schwammes verstanden werden müssen. Ein bei Verletzung freigesetztes Enzym löst auf die im Bild III angegebene Weise die Ringsprengung zum Hydroxynitril (Aeropylsinin) aus, das sich dann durch hohe antibiotische und cytotoxische Aktivität auszeichnet.^[5]

Mit den verschiedenen durch die Synthese verfügbaren Spiroverbindungen konnten wir dann zeigen, dass die primäre Amidgruppierung tatsächlich von ganz entscheidender Bedeutung für den Fragmentierungsprozeß ist, dass aber das Enzym auch ganz allgemein hohe Substratspezifität zeigt. So wurden hohe Spaltungsgeschwindigkeiten nur in Verbindungen beobachtet, die im 6-Ring Bromatome tragen, wie sie auch für die Naturstoffe typisch sind. Der Meereschwamm verfügt also gewissermaßen über eine doppelläufige Flinte, aus der er im Verletzungsfall toxische und antibiotische Geschosse „abschießen“ kann.

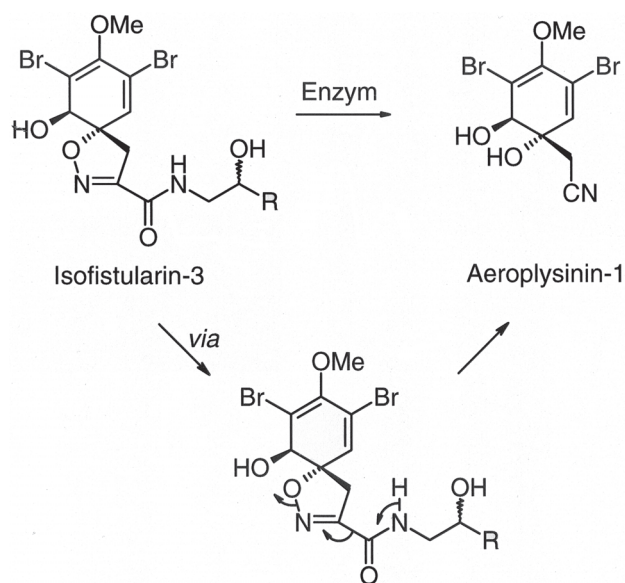


Bild III

Literatur

- [1] T. FLESSNER, R. JAUTELAT, U. SCHOLZ, E. WINTERFELDT & L. ZECHMEISTER: Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, Vol. **87**: 1-75 (2004).
- [2] M.J. BRIENNE, J. GABARD, M. LE CLERCQ, J.M. LEHN, M.CESARIO, C. PASCARD, M. CHEVE & G. DUTRUC-ROSSET: Tetrahed. Lett. **35**: 8157 (1994).
- [3] S. FLEMING: Dissertation Hannover, 1991.
- [4] G.M. KÖNIG & A.D. WRIGHT: Heterocycles 1993, **36**: 1351.
- [5] K. GOLDENSTEIN, T. FENDERT, P. PROKSCH & E. WINTERFELDT: Tetrahed, **56**: 4173 (2000).